



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12p, 5

Gesuch eingereicht:

26. Mai 1959, 17¼ Uhr

Priorität:

USA, 10. Juni 1958

Patent eingetragen:

15. Dezember 1959

Patentschrift veröffentlicht: 30. Januar 1960

HAUPTPATENT

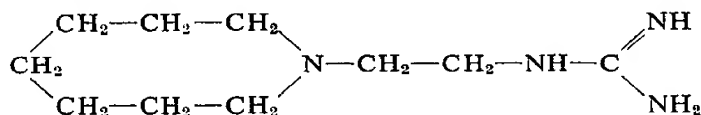
CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung einer neuen Guanidinverbindung

Robert Paul Mull, Florham Park (N.J., USA), ist als Erfinder genannt worden



Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin der Formel



und dessen Säureadditionssalzen.

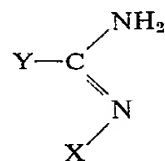
10 Dieses neue Guanidinderivat und seine Salze hat blutdrucksenkende Wirksamkeit und kann als blutdrucksenkendes Mittel, speziell bei neurogener oder renaler Hypertension, verwendet werden. Ein besonderes Merkmal der neuen Verbindung ist ihre starke, langandauernde Wirkung bei geringer Toxizität.

15 Zur Salzbildung verwendet man Säuren, die therapeutisch verwendbare Salze ergeben, wie anorganische Säuren, vor allem Schwefelsäure(n), aber auch Salpetersäure, Phosphorsäure(n), Halogenwasserstoffsäuren, wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, 20 aber auch Perchlorsäure, Thiocyanssäure usw. sowie organische Säuren, z. B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Glykol-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malon-, Bernstein-, Fumar-, Malein-, Hydroxymalein-, Dihydroxymalein-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfonsäure oder Benzoe-, 4-Hydroxybenzoe-, 4-Aminobenzoe-, 25 Salicyl-, 4-Aminosalicyl-, Benzolsulfon-, Anthranil-, Sulfanil-, Phenyllessig-, Zimt-, Mandel-, 2-Phenoxybenzoe-, 2-Acetoxybenzoe-, p-Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure, Methionin, Tryptophan, Lysin, Arginin usw. Dabei kann es sich um Mono- oder Polysalze handeln.

30 Das 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin, sein Sulfat oder andere therapeutisch verwendbare Salze davon soll als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren besteht darin, daß man auf 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin oder dessen Salze eine Verbindung einwirken läßt, welche mit der NH₂-Gruppe des 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamins durch Kondensation oder Anlage- 50 rung unmittelbar die Guanidinogruppe ergibt. Wenn erwünscht, können erhaltene Salze in die freie Base oder die freie Base in ihre Salze mit Säuren umgewandelt werden.

Als Verbindungen, die durch Reaktion mit der Aminogruppe eine Guanidinogruppe bilden, sollen insbesondere Verbindungen der Formel



65 und deren Salze, worin Y einen abspaltbaren Rest, wie z. B. einen Alkylmercapto-, Alkoxy- oder einen Pyrazolrest und N—X die Iminogruppe oder worin X und Y zusammen mit der CN-Doppelbindung eine CN-Dreifachbindung bilden, genannt werden. Solche 70 Verbindungen sind beispielsweise S-Alkylisothioharnstoff, z. B. S-Methyl- oder S-Äthylisothioharnstoff, O-Alkylisoharnstoff, z. B. O-Methyl- oder O-Äthylisoharnstoff, Cyanamid oder 1-Guanyl-3,5-dimethyl-

pyrazol oder deren Salze, besonders mit Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, oder in erster Linie Salpeter- oder Schwefelsäure. Eine bevorzugte Methode besteht darin, daß man das 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin mit S-Alkylisothioharnstoff, in erster Linie mit S-Methylisothioharnstoff, umsetzt. Die Reaktion läßt sich in Abwesenheit oder vorzugsweise in Gegenwart von Lösungsmitteln, wie Wasser, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmitteln, z. B. Alkanolen, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol oder tert. Butanol, Äthern, wie p-Dioxan, Ketonen, wie Aceton oder Methyläthylketon, oder niederen Alkan-carbonsäuren, wie Essigsäure, bei Raum- oder erhöhter Temperatur, z. B. der Siedetemperatur des Lösungsmittels, und bei normalem oder erhöhtem Druck, oder in Gegenwart eines inerten Gases, wie Stickstoff, durchführen.

Die zu dieser Reaktion verwendeten Ausgangsmaterialien sind bekannt oder lassen sich nach an sich bekannten Methoden herstellen. So kann man z. B. S-Alkylisothioharnstoff oder S-Alkylisoharnstoff erhalten durch Alkylieren von Thioharnstoff oder Harnstoff mit Alkylhalogeniden, z. B. Methyl- oder Äthylchlorid, -bromid oder -jodid, oder mit Dialkylsulfaten, wie Dimethyl- oder Diäthylsulfat. Das 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin läßt sich z. B. durch Behandeln von Heptamethylenimin mit Halogenacetonitril, besonders mit Chloracetonitril, und Reduktion der Nitrilgruppe in dem erhaltenen Heptamethylen-imino-acetonitril in an sich bekannter Weise erhalten.

Je nach den angewandten Bedingungen läßt sich das neue Guanidinderivat in Form der freien Base oder seiner Salze erhalten. Die Salze können in an sich bekannter Weise in die freie Base übergeführt werden, z. B. durch Reaktion mit einem basischen Mittel, wie einem Alkalimetallhydroxyd, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder einem Alkalimetallcarbonat, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumcarbonat. Die freie Base andererseits läßt sich in Säureadditionssalze, z. B. durch Reaktion mit einer anorganischen oder organischen Säure, wie z. B. der oben genannten, überführen, wenn erwünscht, in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines Alkohols, z. B. Methanol, Äthanol, Propanol oder Isopropanol, eines Äthers, z. B. Diäthyläther oder p-Dioxanen, oder eines Alkylalkanoats, z. B. Essigsäureäthylester, oder in einer Mischung dieser Lösungsmittel, wenn erwünscht, in Gegenwart von Wasser.

In den folgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 98 g 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin in 300 cm³ Wasser gibt man 87 g S-Methylisothioharnstoff-sulfat und erwärmt die Reaktionsmischung 8 Stunden. Beim Kühlen fällt das 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin-sulfat aus. Nach dem Abfiltrieren und Umkristallisieren aus

wäßrigem Äthanol schmilzt es bei 276—281° (Zersetzung).

Das in diesem Beispiel verwendete Ausgangsmaterial läßt sich z. B. wie folgt erhalten:

Zu einer Lösung von 73 g Chloressigsäurenitril in 500 cm³ Benzol gibt man 51,5 g wasserfreies Natriumcarbonat und eine Lösung von 109,2 g Heptamethylenimin in 250 cm³ Benzol. Man kocht die Reaktionsmischung unter Rühren 4 Stunden am Rückflußkühler, kühlt, filtriert und dampft das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Der ölige Rückstand wird destilliert, wobei das Heptamethylenimino-essigsäurenitril bei 114—118° und 14 mm Quecksilberdruck übergeht.

Zu einer Suspension von 44,5 g Lithium-Aluminiumhydrid in 2000 cm³ Äther gibt man unter Kühlung eine Lösung von 127,5 g des erhaltenen Acetonitrils in 300 cm³ Äther, kocht dann die Lösung 3 Stunden am Rückfluß und rührt über Nacht weiter. Dann gibt man 40 cm³ Wasser, 50 cm³ 20%ige wäßrige Natriumhydroxydlösung und 125 cm³ Wasser unter Kühlung zu, filtriert die Reaktionslösung, engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein und destilliert. Das erhaltene 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin geht bei 108—111° und 14 mm Quecksilber über.

Beispiel 2

2,01 g 1-Guanyl-3,5-dimethylpyrazolnitril und 15,7 g 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin werden in 100 cm³ Äthanol unter Rühren und Ausschluß von Kohlenstoffdioxid 2½ Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Äther ausgezogen und in Wasser aufgenommen. Die wäßrige Lösung wird mit Natronlauge versetzt und mit Äther ausgezogen. Man dampft die ätherische Lösung ein, behandelt den Rückstand mit wäßriger Schwefelsäure und kristallisiert aus einer Mischung von Äthanol und Äthyläther um. Man erhält so das in Beispiel 1 beschriebene 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin-sulfat.

Beispiel 3

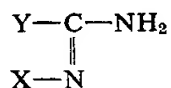
4 g 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin werden 2 Stunden mit 2,5 g Cyanamid gelöst in Wasser, das einige Tropfen Essigsäure enthält, am Rückflußkühler gekocht. Man dampft unter vermindertem Druck ein und behandelt den Rückstand mit wäßriger Schwefelsäure. Das erhaltene 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin-sulfat schmilzt nach dem Umkristallisieren aus einer Mischung von Äthanol und Äthyläther bei 276—281° (Zersetzung).

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin, dadurch gekennzeichnet, daß man auf 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin oder dessen Salze eine Verbindung einwirken läßt, welche mit der NH₂-Gruppe des 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamins durch Kondensation oder Anlagerung unmittelbar die Guanidinogruppe ergibt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel



oder deren Salze verwendet, worin Y einen abspaltbaren Rest und N—X die Iminogruppe bedeuten oder worin X und Y zusammen mit der CN-Doppelbindung eine CN-Dreifachbindung bilden.

2. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-

(Heptamethylen-imino)-äthylamin oder dessen Salze mit S-Alkylisothioharnstoff oder einem Salz davon umsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-(Heptamethylen-imino)-äthylamin mit S-Methylisothioharnstoff-sulfat umsetzt.

4. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltenes 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin in ein Salz davon überführt.

CIBA Aktiengesellschaft

THIS PAGE BLANK (USPTO)